DOI:10.16016/j.1000-5404.201411162

论著

急性缺血性脑卒中短期强化内科治疗的早期再灌注特点

杨伟业[1],陈康宁[1],史树贵[1],周振华[1],胡 俊[1],蒲明军[1],张 超[1],武文婧[2],王 健[2] (400038 重庆,第三军医大学西南医院:神经内科[1],放射科[2])

[摘要] **目的** 比较急性缺血性卒中(acute ischemic stroke, AIS)强化内科治疗前后早期再灌注变化。**方法** 15例发生在大脑半球一侧的急性缺血性卒中患者,分别在强化内科治疗前及治疗后24 h行磁共振动脉自旋标记(arterial spin labeling, ASL)灌注检查。利用SPM8软件对获得的脑血流图像进行预处理并统计分析,比较治疗前后脑血流量的变化,并对患者进行90 d的随访,主要结局为基于意向性治疗分析的90 d任何卒中事件。**结果** 15例患者经强化药物治疗后第7天,NIHSS评分从治疗前的(7.20±2.76)明显减低为(5.47±2.56)($P<0.01$);随访第90天患者mRS评分从治疗前(3.93±0.26)减低为(3.00±0.66)($P<0.05$)。所有患者无终点事件发生。ASL结果显示:与治疗前相比,患者治疗后24 h部分梗死区域局部脑血流量(rCBF)明显增加($P<0.05$)。**结论** 强化药物治疗能够改善急性缺血性卒中患者早期部分缺血部位的脑血流量,提高再灌注水平。

[关键词] 缺血性脑血管病;强化内科治疗;动脉自旋标记;再灌注
[中图法分类号] R445.2; R741.05; R743.3 [文献标志码] A

Early reperfusion features of short-term aggressive medical management in patients with acute ischemic stroke

Yang Weiye[1], Chen Kangning[1], Shi Shugui[1], Zhou Zhenhua[1], Hu Jun[1], Pu Mingjun[1], Zhang Chao[1], Wu Wenjing[2], Wang Jian[2] ([1]Department of Neurology, [2]Department of Radiology, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400038, China)

[**Abstract**] **Objective** To evaluate cerebral reperfusion in patients treated with aggressive medical management for acute ischemic stroke. **Methods** Clinical data of 15 patients with acute ischemic stroke at one side of cerebral hemisphere in our department from September 2013 to June 2014 were collected and analyzed in this study. All the patients received MRI perfusion-arterial spin labeling imaging (ASL) for 2 times, before aggressive medical management and in 24 h later. Cerebral blood flow (CBF) maps were preprocessed by SPM 8 software and compared between pre- and post-treatment. The cohort was followed up for 3 months. An intention-to treat analysis was carried out with primary outcome as any stroke during 90 d of follow-up. **Results** In 7 d after aggressive treatment, the National Institute of Health stroke scale (NIHSS) were decreased from 7.20±2.76 before treatment to 5.47±2.56 ($P<0.01$). In 90 d after the treatment, modified Rankin Scores (mRS) were deceased from 3.93±0.26 at admission to 3.00±0.66 ($P<0.05$). ASL results showed that regional cerebral blood flow (rCBF) was profoundly improved than before treatment ($P<0.05$). **Conclusion** Aggressive medical management improves early rCBF and reperfusion.

[**Key words**] acute stroke; aggressive medical management; arterial spin labeling imaging; reperfusion

Supported by the Clinical Innovation Foundation of Southwest Hospital of Third Military Medical University (SWH2014LC04), the Clinical Research Project of Southwest Hospital of Third Military Medical University (SWH2013LC20) and the Project of Science and Technology Plan of Chongqing (CSTC2010AA5042).
Corresponding author: Chen Kangning, E-mail: ckn_640827@126.com

[基金项目] 西南医院临床创新基金(SWH2014LC04);西南医院临床课题(SWH2013LC20);重庆市科技计划项目(CSTC2010AA5042)
[通信作者] 陈康宁,E-mail: ckn_640827@126.com
[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20150420.1055.001.html(2015-04-20)

缺血性卒中(ischemic stroke,IS)是常见病、多发病,病死率与致残率均高,严重威胁着人类的生存及生活质量。与缺血性卒中二级预防相比较,缺血性卒中的治疗发展相对滞后,目前有效的治疗仍然停留在10年前的抗凝、抗栓、rt-PA溶栓及入住卒中单元上。

近年来他汀类药物及双联抗血小板聚集治疗在缺血性卒中的治疗作用逐渐受大家重视。尤其是2011年Chimowitz等[1]提出的强化的内科治疗(aggressive medical management,AMM),主要内容包括首剂负荷剂量的双联抗血小板聚集、他汀类药物及继后的常规剂量的双联抗血小板聚集及他汀类药物治疗,主要用于颅内动脉狭窄的治疗,结果显示AMM可以比支架更好预防缺血性卒中的复发而且有很好的安全性。但是AMM对缺血性卒中患者是否有治疗作用,目前还不能明确。近年来,磁共振动脉自旋标记(arterial spin labeling, ASL)技术作为一种评价脑血流量(cerebral blood flow, CBF)的非侵入性fMRI技术得到了广泛关注和研究。而目前采用ASL技术,研究AMM对急性缺血性卒中(acute ischemic stroke, AIS)脑血流灌注的影响国内外少见报道。为此本研究旨在采用该技术比较AIS强化内科治疗前后早期再灌注变化,从而探讨AMM对其治疗及作用机制,为临床急性缺血性卒中的治疗提供新的治疗方式。

1 资料与方法

1.1 研究对象

搜集2013年9月至2014年7月在我院神经内科诊治的15例急性单侧大脑前或大脑中动脉梗死区域的患者,并完成了所有随访。其中男性8例,女性7例;年龄38~70(55.0±9.5)岁。本研究经医院伦理委员会批准。

纳入标准:①临床上确诊为急性缺血性卒中患者,症状出现在6~72 h内(症状开始的时间定义为最后看起来正常的时间)年龄18~80岁,NIHSS评分4~24分;既往没有卒中病史;②脑梗死诊断符合第4届全国脑血管病会议修订的诊断标准[2],并经头颅CT或磁共振成像(MRI)证实;③病灶在磁共振弥散加权成像(DWI)上表现为大脑半球一侧的大脑中或大脑前动脉供血区域的急性缺血灶;④患者或患者家属在治疗前自愿参加本研究,并签署知情同意书,同意遵守方案规定;⑤患者3个月以内无消化道溃疡等大出血病史。

排除标准:①有明确心房颤动或心脏瓣膜病变;②所有患者执行了CT检查发现出血性卒中者或是有出血转化的缺血性卒中者;③近1周使用硫酸氢氯吡格雷、传统非甾体抗血小板药物及华法林等影响血小板聚集功能及凝血功能的药物;④入组前1周有他汀类药物使用史;⑤有家族或个人出血疾病史;⑥不能耐受试验药物者(如有明确氯吡格雷等试验药物过敏史者);⑦血小板计数 $>450\times10^9$/L 或 $<100\times10^9$/L;⑧骨髓增生异常综合征;⑨已拟定在本试验周期内或在本试验结束10 d内行血管内治疗或外科手术者;⑩肿瘤及严重心、肝、肾功能损害。

1.2 治疗方法

入组患者给予强化内科治疗方案治疗:入院当日口服拜阿司匹林肠溶片300 mg+硫酸氢氯吡格雷片300 mg+阿托伐他汀钙片80 mg,随后每日口服拜阿司匹林100 mg+硫酸氢氯吡格雷75 mg+阿托伐他汀钙片10~40 mg/d,控制LDL-c<2.07 mmol/L。3个月后该双联抗血小板聚集治疗改为单用抗血小板聚集治疗,控制血压<140/90 mmHg;糖尿病患者控制血压<130/80 mmHg;血糖控制的目标为糖化血红蛋白<7%。戒烟并提倡体育运动和改善生活方式。随访期间观察的主要终点事件为基于意向性治疗分析的90 d任何卒中事件。

1.3 MRI检查及图像数据处理

全部入组者在治疗前及治疗后24 h行常规MRI、DWI及PWI-ASL扫描,灌注扫描原始图像光盘刻录备份,以便后期行脑血流灌注分析。使用Matlab平台下SPM8工具箱[3](statistical parametric mapping,http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/),首先采用基于SPM的ASLtbx工具箱[4](arterial spin labeling perfusion MRI data processing toolbox)对ASL数据进行预处理,获得全脑平均CBF,然后采用SPM8软件对图像进行预处理,包括头动校正,配准到蒙特利尔神经研究所(montreal neurological institute coordinates, MNI)标准脑空间以及空间平滑处理等。采用配对样本t检验对预处理后的两组CBF图像进行基于体素分析(voxel based analysis, VBA)的方法全脑分析,用族错误率校正(family wise error, FWE)方法进行校正。所得结果以MNI坐标系表示。

1.4 统计学方法

采用SPSS 13.0统计软件,计量资料行t检验,计数资料行χ^2检验,组内比较行配对样本t检验。

2 结果

2.1 强化内科治疗对神经功能的影响

患者治疗第7天或出院时NIHSS评分较入院时明显减低($P<0.01$)。同时随访第3个月患者mRS评分较入院时明显减低($P<0.05$),神经功能得到改善,随访90 d期间所有患者无终点事件发生(表1)。

表 1　急性缺血性脑卒中患者强化内科治疗前后 NIHSS 及 mRS 变化（分，$n=15$，$\bar{x}\pm s$）

评分	治疗前	治疗后
NIHSS	7.20 ± 2.76	5.47 ± 2.56[b]
mRS	3.93 ± 0.26	3.00 ± 0.66[a]

a：$P<0.05$，b：$P<0.01$，与治疗前比较

2.2　强化内科治疗对梗死区域灌注的影响

VBA 的结果显示：与治疗前相比，患者治疗后 24 h 部分梗死区域局部脑血流量（rCBF）明显增加（$P<0.05$），rCBF 增加区域主要是在左侧尾状核、右侧前扣带回及右侧颞中回，没有观察到 rCBF 明显减低的区域（表 2，图 1、2）。

表 2　急性缺血性脑卒中患者强化内科治疗后 24 h rCBF 升高的全脑 rCBF 图的相关数据

脑区	体素	t 值	MNI 坐标		
			X	Y	Z
左侧尾状核	145	1.589	−11	0.7	12
右侧前扣带回	264	1.813	11	36	−4
右侧颞中回	85	1.392	48	−62	−4

取 $P<0.05$（FWE，双侧），范围阈值 K 取 30；MNI 坐标：大脑三维坐标系统；X：左右方向，负值到正值表示从大脑最左面到最右面；Y：前后方向，负值到正值表示从大脑最前面到后面；Z：上下方向，负值到正值表示从大脑最顶端到最底端

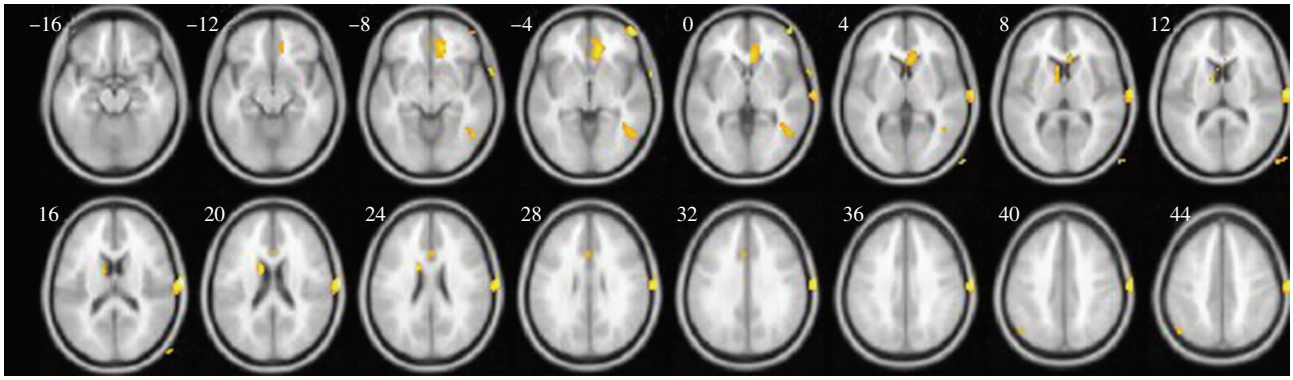
3　讨论

3.1　MRI-ASL 评价急性缺血性卒中的优势

ASL 是近年来检测脑组织血流灌注情况的一项新技术，具有无创、简便、易重复等优点[5]。并且最新研究也表明 ASL 可代替传统的需造影剂的 MRI 灌注成像（DSC）来对缺血性卒中进行再灌注评估[6]。我们用再灌注及脑血流量的恢复增加而不是血管再通（MRA）作为衡量临床急性缺血性卒中预后指标，原因在于再灌注与血管再通相比具有更高的敏感性及定量性。加拿大西安大略大学 Robarts 研究所的 Eilaghi 等[7]进行了一项了评估临床转归的预测价值的研究。研究结果表明：有再灌注但无血管再通的最终模型是预测良好临床转归的最佳模型。因此本研究尽管是无对照的初步研究，但在评估方法上具有较高的可行性及创新性，并且初步肯定了强化药物治疗的优势。

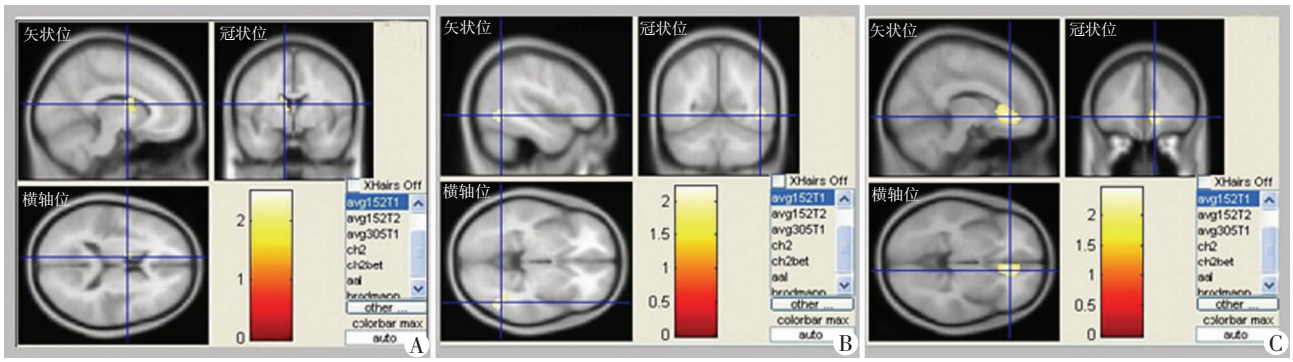
3.2　VBA 与 ROI 分析方法比较

目前分析比较 ASL 脑血流量的方法主要有两种方法：VBA 以及勾画感兴趣区（region of interest，ROI）进行测量的分析方法。ROI 法是用手工在原始图像上对脑梗死的各个区域CBF值进行分析，因此可以有效



在总体 rCBF 图的标准脑上每隔 4 mm 显示 1 幅横轴位图像，连续多层面动态观察 rCBF 变化的区域（数字表示 Z 值）

图 1　急性缺血性脑卒中患者强化内科治疗后 rCBF 升高区域的分布情况　（轴位像）



A：左侧尾状核 rCBF 升高区域；B：右侧颞中回 rCBF 升高区域；C：右侧前扣带回 rCBF 升高区域

红黄色条形图代表 t 值从低到高，蓝色线条为十字交叉定位线

图 2　急性缺血性脑卒中患者强化内科治疗后 rCBF 升高区域的分布参数

地获取该区域内的信息。但是手工画 ROI 的主观性较强、费时,容易因为人为干扰因素而产生误差。虽然本研究选择单侧大脑前或大脑中动脉供血区域梗死的患者,但是每例患者的梗死区域并不一样,存在多发梗死区域相互混杂的干扰,若采用 ROI 法比较 rCBF,误差将明显增大。VBA 是对全脑所有体素进行统计分析,可以将全脑有显著性差异的脑区都显示出来,克服了传统大脑结构研究中的人为干扰因素,不需要先验假设,能够自动化的比较组间差异,敏感性也更高[8]。本研究对患者治疗前后 24 h 的 CBF 图像采用 VBA 的方法进行全脑分析尚少见报道。

3.3 强化药物治疗对缺血性卒中早期再灌注及预后的影响

AMM 对缺血性卒中患者是否有治疗作用目前还不清楚。最新的大样本荟萃分析表明:急性缺血性卒中患者急性期给予他汀类药物治疗,可以明显改善患者神经功能恢复[9],本研究结果与此相一致。本研究发现与治疗前相比,经强化药物治疗后 24 h,部分梗死区域平均脑血流量有所增加。这很大可能与高剂量的他汀类药物使用有关。此前已有报道脑梗死前使用他汀类药物与再灌注水平呈正相关[10]。他汀类药物提高再灌注的原因主要包括 3 个方面。首先他汀类药物可以提高血管舒缩的反应性,其次为抗血栓作用,再者就是抗炎作用。他汀类药物可以通过上调血管壁内皮细胞一氧化氮合成酶(NOS)表达,导致 NO 增多,从而增加脑血流量[11]。既往研究已经得出结论:在 SPECT 观察下发现了低剂量的他汀类药物可提高脑梗死患者的脑血管舒缩反应性,提高脑血流量[12]。那么负荷剂量(80 mg)的他汀类药物较小剂量相比,能否更加有效地提高血管舒缩功能,增加再灌注水平,目前还不是很明确。本研究虽然得出了在 80 mg 他汀类药物治疗下,24 h 脑血流量得到提高,但是我们没有和小剂量他汀类药物治疗组作对比,同时抗血小板聚集药物可能也对再灌注发生影响,混杂因素较多。因此负荷剂量的他汀类药物较 20 mg 能否更有效地提高再灌注水平,需要未来的大样本的随机对照研究进一步证实。本研究中 15 例患者经强化药物治疗后神经功能恢复良好且无出血等不良事件,是否是因为强化药物治疗通过提高早期再灌注水平来改善预后,需要进一步研究去证实。

3.4 研究不足点

本研究仅仅单一比较了强化内科治疗前后的脑血流量变化,缺乏传统治疗组作对照,并且样本量较小,从而不能反映强化内科治疗较传统治疗组的优势;并且本研究仅仅比较了治疗后 24 h 的灌注变化,没有能够反映梗死区域较长时间的动态变化。我们也并没有同时评估 MRA,从而不能进一步了解责任血管狭窄情况。尽管如此,本研究在 MRI 评估及图像分析方法上具有较好的创新性,可以为未来的大样本、多中心、随机、对照研究提供一个更加完善的方案。

综上所述,短期的强化药物治疗能够改善急性缺血性卒中患者早期缺血部位的脑血流量,提高再灌注水平,改善患者的神经功能。

参考文献:

[1] Chimowitz M I, Lynn M J, Derdeyn C P, *et al*. Stenting versus aggressive medical therapy for intracranial arterial stenosis[J]. N Engl J Med, 2011, 365(11): 993-1003.

[2] 全国第四届脑血管病学术会议. 脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准(1995)[J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6): 381-383.

[3] Friston A P, Holmes A P, Worsley K J, *et al*. Statistical parametric maps in functional imaging: A general linear approach[J]. Hum Brain Mapp, 1995, 2(4): 189-210.

[4] Detre J A, Wang J, Wang Z, *et al*. Arterial spin-labeled perfusion MRI in basic and clinical neuroscience[J]. Curr Opin Neurol, 2009, 22(4): 348-355.

[5] Abu-Jawdeh B G, Kanso A A, Schelling J R. Evidence-based approach for prevention of radiocontrast-induced nephropathy[J]. J Hosp Med, 2009, 4(8): 500-506.

[6] Mirasol R V, Bokkers R P, Hernandez D A, *et al*. Assessing reperfusion with whole-brain arterial spin labeling: a noninvasive alternative to gadolinium[J]. Stroke, 2014, 45(2): 456-461.

[7] Eilaghi A, Brooks J, dEsterre C, *et al*. Reperfusion is a stronger predictor of good clinical outcome than recanalization in ischemic stroke[J]. Radiology, 2013, 269(1): 240-248.

[8] Ashburner J, Friston K J. Voxel-based morphometry--the methods[J]. Neuroimage, 2000, 11(6 Pt 1): 805-821.

[9] Ni-Chroinin D, Asplund K, Asberg S, *et al*. Statin therapy and outcome after ischemic stroke: systematic review and meta-analysis of observational studies and randomized trials[J]. Stroke, 2013, 44(2): 448-456.

[10] Ford A L, An H, D'Angelo G, *et al*. Preexisting statin use is associated with greater reperfusion in hyperacute ischemic stroke[J]. Stroke, 2011, 42(5): 1307-1313.

[11] Filusch A, Buss S, Hardt S, *et al*. Evaluation cardioprotective effects of atorvastatin in rats by real time myocardial contrast echocardiography[J]. Echocardiography, 2008, 25(9): 974-981.

[12] Murakami M, Fujioka S, Hirata Y, *et al*. Low-dose of statin treatment improves cerebrovascular reactivity in patients with ischemic stroke: single photon emission computed tomography analysis[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2008, 17(1): 16-22.

(**收稿**:2014-11-18;**修回**:2014-12-29)

(编辑 王小寒)